

# Diet and other risk factors for prostate cancer

Citation for published version (APA):

Schuurman, A. G. (1999). *Diet and other risk factors for prostate cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990625as>

## Document status and date:

Published: 01/01/1999

## DOI:

[10.26481/dis.19990625as](https://doi.org/10.26481/dis.19990625as)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Although the incidence of prostate cancer is high in Western countries, possible risk factors for prostate cancer are largely unknown. Environmental factors are thought to be important in the etiology of prostate cancer, for example because of the large differences in incidence rates worldwide. A role for environmental factors in the occurrence of prostate cancer is further supported by the observation that migrants tend to acquire the prostate cancer pattern of their new home. Prostate cancer is often distinguished in latent and nonlatent prostate cancer. Latent prostate tumors are usually defined as those tumors that have been detected incidentally; Nonlatent tumors are detected because of clinical symptoms of prostate cancer. The observation of similar prevalence of latent prostate cancer across countries with high and low rates of prostate cancer incidence might also implicate that environmental factors are important in the occurrence of prostate cancer.

The association between several dietary factors but also some nondietary factors and prostate cancer incidence is described in this thesis. Broadly stated, the hypotheses underlying these investigations are as follows: 1) environmental factors, specifically dietary factors, are associated with prostate cancer risk, and 2) these factors are more strongly related to nonlatent or advanced prostate tumors than to latent tumors.

The analyses regarding associations between dietary factors (vegetables and fruit, vitamins, animal products, energy, fat and alcohol) and some nondietary factors (family history of prostate cancer, anthropometry, and socioeconomic status) and the incidence of prostate cancer (first hypothesis) were carried out within the context of the Netherlands Cohort Study (NLCS) on diet and cancer. The NLCS is a prospective cohort study, which started in 1986 with a total of 58,279 men aged 55-69 years. All men completed a self-administered questionnaire on dietary habits and other risk factors for cancer. For the analyses presented in this thesis, all incident prostate cancer cases detected during a follow-up period of 6.3 years (September 1986- December 1992) were included with a total of 704 cases. To investigate the second hypothesis, analyses were repeated in subgroups in which prostate tumors were classified on certain characteristics (latent and nonlatent; well, moderately and poorly differentiated tumors; localized and advanced tumors).

In **chapter 1** of this thesis the literature on previous prospective studies on diet and prostate cancer is reviewed. Overall, this review shows that previous studies only briefly investigated diet in relation to risk of prostate cancer. The majority of studies had limited exposure measurements and a limited number of prostate cancer cases. For almost all investigated dietary exposures, it can be concluded that, thus far, results from previous studies are inconsistent.

The results of the analyses from the NLCS regarding different dietary factors and their association with risk of prostate cancer are described in **chapters two to six**. Per investigated dietary factor we investigated whether a higher intake was associated with the occurrence of prostate cancer. For the following dietary risk factors no association with prostate cancer risk was observed: intake of total vegetables and fruit (chapter 2); intake of retinol, vitamins C and E,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene and lutein+zeaxanthin (chapter 3); intake of meat, fish, eggs, calcium and protein (chapter 4); the total energy and fat intake, and the intake of saturated fat, mono and polyunsaturated fat and different individual fatty acids (chapter 5); the total alcohol consumption and the intake of alcohol from beer and liquor such as brandy and whiskey (chapter 6). For increasing intake of leek, oranges, sweet pepper, and mushrooms (chapter 2);  $\beta$ -cryptoxanthin (chapter 3); cured meat and milk and milk products (chapter 4); oleic acid (chapter 5); and alcohol from white wine and fortified wines (chapter 6) we observed an increased prostate cancer risk. Results for some other dietary factors indicated that a higher consumption was associated with a decrease in prostate cancer risk: intake of pulses, kale, raw endive, mandarins and raisins (chapter 2); intake of supplements containing vitamin A, C, or E (chapter 3); and linolenic acid intake (chapter 5).

In **chapters seven to nine** results from the analyses of several nondietary risk factors and their association with prostate cancer incidence are described. The height of a subject, as well as the body mass index and the lean body mass were not related to risk of prostate cancer in the NLCS. These anthropometric measures referred to the age of a subject at baseline (55-69 years). For a high body mass index at age 20 vs a lower body mass index, a positive association with later risk of prostate cancer was observed (chapter 7). Our analyses also showed that having a father or brother(s) with prostate cancer is related to an increased prostate cancer risk. The association was stronger for affected brothers than for an affected father. No evidence for an increasing risk with increasing numbers of affected family members was found (chapter 8). The highest attained level of education and the last occupation of a subject were used as measures for the socioeconomic status. Occupation was classified according to occupational sector and required training (EGP score) and social standing (U&S score). A higher vs a lower education and U&S score were associated with an increased prostate cancer risk. For the EGP score no associations were found (chapter 9).

All analyses were repeated in subgroups to investigate whether certain potential risk factors are differently associated with different subgroups of prostate cancer. Overall, we can conclude that the investigated factors are not differently associated with latent and nonlatent prostate tumors, or with well, moderately and poorly differentiated tumors, or with localized and advanced prostate tumors. The only factors related more strongly to advanced prostate tumors compared to localized tumors are two nondietary factors, namely

family history of prostate cancer in the father and/or brothers and socioeconomic status.

In the individual chapters our results are discussed and also compared with results from other studies on risk factors for prostate cancer. Only the positive association between family history of prostate cancer and risk of prostate cancer has consistently been reported from other studies. All other results are inconsistent between the different studies. The NLCS is one of the few studies that extensively investigated different (dietary) factors in relation to risk of prostate cancer. Other advantages of the NLCS compared to other studies are the large number of cases upon which the analyses are based and the availability of data on several potential risk factors for prostate cancer so that confounding could be extensively investigated. In addition, our study offered the possibility to separately investigate subgroups of prostate cancer. Misclassification could have influenced the results from the NLCS. Misclassification, nevertheless, is expected to be nondifferential thus leading to an underestimation instead of an overestimation of the strength of association. Although different risk factors have been evaluated as potential confounding factors, residual confounding cannot totally be excluded. Finally, some of our results may have been chance findings.

From the results of the NLCS we cannot conclude that diet or the other investigated environmental factors are not associated with risk of prostate cancer. Specific factors involved in prostate cancer etiology, however, cannot yet be specified. The second hypothesis which stated that environmental factors are more strongly related to nonlatent or advanced prostate tumors than to latent tumors cannot be supported with data from the NLCS. Few other studies also investigated this issue, and the results are all inconsistent.

The epilogue of this thesis ends with several suggestions for further research. Future research on risk factors for prostate cancer is still important and should be aimed at factors for which there is limited evidence yet. Because the exact role of hormones in the etiology of prostate cancer is unknown, this issue also deserves attention. To be able to determine if different factors play a role at different points in time in prostate cancer etiology, exposure measurements per subject should repeatedly be assessed during life. For example, it cannot be excluded that certain factors are important early in life and not in the recent years before diagnosis. Biological interaction between different putative risk factors seems plausible, and this also deserves further investigation. Besides research on risk factors for prostate cancer, research on the natural history of prostate cancer as well as on biological mechanisms explaining prostate cancer etiology is needed.



## Samenvatting

Hoewel prostaatkanker een hoge incidentie heeft in Westerse landen, is er omtrent mogelijke oorzaken nog weinig bekend. Van omgevingsfactoren wordt gedacht dat ze belangrijk zijn in de etiologie van prostaatkanker, ondermeer vanwege de grote internationale variatie in het voorkomen van prostaatkanker. Ook is het zo dat onder migranten die verhuizen van een gebied met een lage prostaatkankerincidentie naar een gebied met een hoge incidentie, een stijging van de incidentie wordt gezien. Bij prostaatkanker wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen latente prostaattumoren, die gezien hun aard en grootte min of meer per toeval worden ontdekt, en niet-latente vormen van prostaatkanker waarbij (duidelijke) klinische symptomen wijzen op het bestaan ervan. Uit onderzoek blijkt dat het voorkomen van latente tumoren ongeveer gelijk is verdeeld over de wereld, in tegenstelling tot niet-latente prostaatkanker. Ook dit verschil in voorkomen van latente en niet-latente prostaatkanker zou er op kunnen wijzen dat omgevingsfactoren belangrijk zijn bij het ontstaan van prostaatkanker.

In dit proefschrift wordt de relatie beschreven tussen verschillende voedingsfactoren en een aantal factoren buiten de voeding en de incidentie van prostaatkanker. De algemene hypothesen die aan het onderzoek ten grondslag liggen zijn de volgende: 1) omgevingsfactoren, met name voedingsfactoren, zijn geassocieerd met het risico op prostaatkanker, en 2) deze factoren zijn sterker gerelateerd aan niet-latente of meer agressieve vormen van prostaatkanker dan aan latente tumoren.

De analyses betreffende de associaties tussen voedingsfactoren (inname van groente en fruit, vitamines, dierlijke producten, energie, vet, en alcoholconsumptie) en een aantal niet-voedingsfactoren (voorkomen van prostaatkanker in de familie, antropometrische factoren, en sociaal economische status) en de incidentie van prostaatkanker (eerste hypothese) werden uitgevoerd met gegevens van de Nederlandse Cohort Studie (NLCS) naar voeding en kanker. De NLCS is een prospectief cohortonderzoek, gestart in 1986 onder 58.279 mannen in de leeftijd van 55-69 jaar. Alle personen vulden een uitgebreide schriftelijke voedingsvragenlijst in en tevens werd informatie over andere mogelijke risicofactoren voor kanker verzameld. Voor de in dit proefschrift beschreven analyses werd gebruik gemaakt van een follow-up periode van 6,3 jaar (september 1986 - december 1992). Gedurende deze periode ontwikkelden 704 mannen prostaatkanker. Om de tweede hypothese te onderzoeken werden analyses herhaald in subgroepen waarbij de tumoren werden ingedeeld op bepaalde karakteristieken (latent en niet-latent; goed, matig en slecht gedifferentieerde tumoren; gelokaliseerde en niet-gelokaliseerde tumoren).

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een literatuuroverzicht gegeven van andere cohortstudies waarin voeding in relatie tot prostaatkanker werd onderzocht. Hieruit blijkt dat

de uitgevoerde studies tot nu toe weinig uitgebreid zijn geweest. De meeste studies hebben een beperkte meting van voedingsfactoren gehanteerd. Verder waren in de analyses meestal slechts een beperkt aantal mannen met prostaatkanker betrokken. Voor vrijwel alle onderzochte voedingsfactoren kan worden geconcludeerd dat resultaten uit de diverse onderzoeken tot dusverre inconsistent zijn.

In de **hoofdstukken twee tot en met zes** worden de resultaten besproken van de analyses binnen de NLCS naar de relatie tussen diverse voedingsfactoren en het risico op prostaatkanker. Voor de verschillende voedingsfactoren werd steeds gekeken of een toenemend gebruik verband hield met het ontstaan van prostaatkanker. Voor de volgende voedingsfactoren werd geen duidelijk verband gevonden met het risico op prostaatkanker: de totale inname van groenten en fruit (hoofdstuk 2); inname van retinol, vitamines C en E,  $\alpha$ -caroteen,  $\beta$ -caroteen, lycopene en luteïne+zeaxanthine (hoofdstuk 3); consumptie van vlees, vis, kaas, eieren, calcium en eiwit (hoofdstuk 4); de totale energie- en vetinname, en de inname van verzadigd vet en enkel- en meervoudig onverzadigd vet en een aantal individuele vetzuren (hoofdstuk 5); de totale alcoholconsumptie alsmede de inname van alcohol uit bier en uit sterke drank zoals jenever en whiskey (hoofdstuk 6). Voor bepaalde voedingsfactoren was er een aanwijzing dat een hogere inname gepaard ging met een verhoogd risico op prostaatkanker. Dit geldt voor factoren zoals: prei, sinaasappels, paprika en champignons (hoofdstuk 2);  $\beta$ -cryptoxanthine (hoofdstuk 3); vleeswaren, melk en melkprodukten (hoofdstuk 4); oliezuur (hoofdstuk 5); alcohol uit witte wijn en alcohol uit wijnen zoals port en sherry (hoofdstuk 6). De resultaten voor sommige andere voedingsfactoren gaven een aanwijzing dat een hogere consumptie ervan mogelijk een beschermende werking zou hebben op het ontstaan van prostaatkanker: de inname van peulvruchten, boerenkool, rauwe andijvie, mandarijnen en rozijnen (hoofdstuk 2); supplementen met vitamine A, C of E (hoofdstuk 3); de inname van linoleenzuur (hoofdstuk 5).

In de **hoofdstukken zeven tot en met negen** worden de resultaten beschreven van de analyses naar een aantal factoren buiten de voeding en hun relatie met het ontstaan van prostaatkanker. Zowel de lengte van een persoon alsmede de Quetelet Index en de vetvrije massa bleken in onze studie niet gerelateerd te zijn aan het risico op prostaatkanker. Het betrof hier de antropometrische gegevens ten tijde van de beginmeting van de NLCS. Een hoge ten opzichte van een lagere Quetelet Index van een persoon op 20-jarige leeftijd leek het risico op prostaatkanker op latere leeftijd te verhogen (hoofdstuk 7). Het voorkomen van prostaatkanker bij de vader en/of broer(s) van een persoon bleek ook het risico op prostaatkanker voor die persoon te verhogen. Dit verband was sterker voor het voorkomen bij broers dan bij de vader. Er kon niet worden aangetoond dat het risico toeneemt bij een toenemend aantal familieleden met prostaatkanker (hoofdstuk 8). De hoogst behaalde opleiding en het laatst uitgeoefende beroep van een persoon werden gebruikt als maten



voor sociaal economische status. Beroep werd ingedeeld naar beroepssector en benodigde opleiding (EGP-score) en naar aanzien (U&S-score). Een hogere ten opzichte van een lagere opleiding en U&S-score waren gerelateerd aan een verhoogd prostaatkankerrisico. Voor de EGP-score werd geen associatie aangetoond (hoofdstuk 9).

Alle analyses werden herhaald in subgroepen om te onderzoeken of bepaalde potentiële risicofactoren verschillend zijn geassocieerd met verschillende subgroepen van prostaatkanker. Over het algemeen kan gesteld worden dat de door ons onderzochte factoren niet verschillend zijn geassocieerd met latente en niet-latente prostaatkanker, of met goed, matig of slecht gedifferentieerde tumoren, of met gelokaliseerde en niet-gelokaliseerde tumoren. Alleen de gevonden associaties voor het voorkomen van prostaatkanker in de familie en de sociaal economische status bleken sterker te zijn voor niet-latente of niet-gelokaliseerde tumoren in vergelijking met de associaties in de subgroep van latente of gelokaliseerde tumoren.

In de individuele hoofdstukken worden de gevonden resultaten bediscussieerd en tevens vergeleken met resultaten uit andere onderzoeken naar prostaatkanker. Slechts het positieve verband tussen het voorkomen van prostaatkanker in de familie en het risico op prostaatkanker wordt consistent in de literatuur gerapporteerd. Alle andere resultaten zijn inconsistent tussen de verschillende studies. De NLCS is één van de weinige onderzoeken waarin uitgebreid verschillende (voedings)factoren in relatie tot prostaatkanker zijn onderzocht. Andere voordelen van de NLCS ten opzichte van andere studies zijn de grote aantallen waarop de analyses zijn gebaseerd en de grote beschikbaarheid van gegevens waardoor ook confounding uitgebreid kon worden onderzocht. Tevens bood de NLCS de mogelijkheid om subgroepen van prostaatkanker apart te onderzoeken. Misclassificatie zou de resultaten uit de NLCS kunnen hebben beïnvloed. De verwachting is echter dat eventuele misclassificatie nondifferentieel is waardoor de gevonden resultaten een onderschatting, maar geen overschatting van het werkelijke verband kunnen geven. Hoewel verschillende factoren als mogelijke confounder zijn onderzocht, kan residuele confounding niet worden uitgesloten. Verder is het uiteraard mogelijk dat sommige bevindingen op basis van toeval zijn ontstaan.

Uit de resultaten van de NLCS kan niet worden geconcludeerd dat voeding of enkele andere onderzochte omgevingsfactoren niet met het risico op prostaatkanker zijn geassocieerd. Specifieke (voedings)factoren kunnen echter nog niet worden aangeduid, daarvoor is eerst verder onderzoek noodzakelijk. De tweede hypothese die stelde dat omgevingsfactoren sterker aan niet-latente of agressievere vormen van prostaatkanker zijn geassocieerd, kon met de resultaten uit de NLCS niet worden bevestigd. Slechts in enkele andere onderzoeken werden ook subgroepen apart bestudeerd, en de resultaten waren wederom inconsistent.



De epiloog van dit proefschrift wordt afgesloten met een aantal suggesties voor verder onderzoek naar mogelijke oorzaken van prostaatkanker. Toekomstig onderzoek blijft relevant en zou zich moeten richten op factoren waarover nog weinig bekend is. Ook de rol van hormonen in het ontstaan van prostaatkanker verdient aandacht. Om te kunnen bepalen op welk moment in de tijd bepaalde factoren een rol kunnen spelen zouden meerdere expositiemetingen per persoon moeten worden uitgevoerd over langere tijdsperioden. Het is immers niet uit te sluiten dat bepaalde factoren al vroeg in het leven van belang zijn, en niet in de recente jaren voordat de diagnose wordt gesteld. Een biologische interactie tussen potentiële risicofactoren lijkt plausibel en hiervoor is ook nader onderzoek nodig. Behalve onderzoek naar risicofactoren is ook onderzoek nodig naar de natuurlijke ontwikkeling van prostaatkanker, alsmede naar de biologische mechanismen die de etiologie van prostaatkanker kunnen verklaren.